

# Iléite terminale réfractaire

## Objectifs pédagogiques

- Définir l'iléite terminale réfractaire
- Savoir démembrer les causes d'échec du traitement conventionnel (hors anti-TNF)
- Quelles sont les indications indiscutables à la chirurgie ?
- Lorsque les 2 options (médicale et chirurgicale) sont possibles, indiquer leurs résultats et discuter leurs avantages et inconvénients respectifs

## Définir l'iléite terminale réfractaire

Il n'y a actuellement pas de définition consensuelle de l'iléite terminale réfractaire dans la maladie de Crohn. En ce qui concerne la longueur de l'atteinte, on peut considérer raisonnablement qu'une iléite terminale correspond à une atteinte limitée de la partie terminale de l'iléon qui, selon la conférence de consensus de l'ECCO, ne doit pas dépasser 30 à 40 cm [1]. Selon cette conférence [1], une maladie de Crohn réfractaire est la persistance ou la récurrence d'une maladie active symptomatique malgré un traitement médical optimal bien conduit, quel qu'il soit. Ainsi, il n'est pas précisé à partir de quelle classe de traitement médical (corticoïde, immunosuppresseurs, ou anti-TNF), la maladie peut être considérée comme réfractaire. Pour cet exposé, comme beaucoup d'auteurs [2, 3], nous avons considéré

de façon arbitraire qu'une iléite terminale réfractaire était une atteinte limitée de moins de 40 cm ayant résisté ou récidivé à un traitement médical par corticoïde et/ou immunosuppresseur.

## Savoir démembrer les causes d'échec du traitement conventionnel (hors anti-TNF)

L'échec du traitement doit être analysé, il n'est pas toujours synonyme d'absence d'activité anti-inflammatoire de la molécule qui pourrait être écartée à tort. Il peut correspondre à [4] :

- une complication de la maladie comme un abcès, une sténose fibreuse serrée ou un adénocarcinome du grêle ;
- des symptômes fonctionnels et non inflammatoires. Dans ce cas, l'échec doit être documenté par l'endoscopie ou l'entéro-IRM et la biologie ;
- la non adhérence au traitement qui pourra être objectivée par un dosage des 6 TG pour les thiopurines ;
- en cas de traitement par thiopurines il peut s'agir d'un dosage insuffisant nécessitant une augmentation de l'azathioprine à 3 mg/kg/j après dosage des 6 TG si la tolérance hématologique le permet, ou d'une durée insuffisante (< 3 mois) ;
- une intolérance au traitement, certaines étant définitives comme la pancréatite sous thiopurines et la pneumopathie interstitielle sous méthotrexate.

---

Stéphane Benoist  
Denis Constantini

---

## Quelles sont les indications indiscutables de la chirurgie ?

En cas d'iléite réfractaire, la chirurgie est indiscutable :

**En urgence**, en cas de maladie perforante avec péritonite, ou d'une sténose serrée responsable d'une occlusion digestive ne se levant pas malgré le traitement médical.

**À froid :**

- en cas de présence de dysplasie de moyen ou haut grade et *a fortiori* en cas d'adénocarcinome du grêle associée ;
- en cas d'abcès, après une antibiothérapie et un éventuel drainage percutané ou chirurgical (si > 3 cm) [4]. Dans cette situation, la chirurgie est généralement précédée d'une nutrition artificielle qui semble diminuer la morbidité postopératoire [5] ;
- en cas de sténose symptomatique, la distinction entre la composante inflammatoire et fibreuse de la sténose est souvent difficile (étude CREOLE en cours pour déterminer les éléments pronostiques à l'imagerie de l'efficacité des anti-TNF), et la chirurgie peut être discutée, soit de première intention lorsque tous les marqueurs de l'inflammation sont négatifs [4], soit le plus souvent après un traitement par anti-TNF ou après échec de dilatation endoscopique.

---

■ S. Benoist (✉) CHU Bicêtre  
■ D. Constantini (✉) Corbeil Essonnes  
E-mail : stephane.benoist@apr.aphp.fr

## Lorsque les 2 options (médicales et chirurgicales) sont possibles, indiquer leurs résultats et discuter leurs avantages et inconvénients respectifs

En cas d'iléite terminale réfractaire non compliquée, un traitement par anti-TNF ou une résection chirurgicale peuvent être discutés, et il n'existe pas de consensus pour privilégier une attitude par rapport à l'autre [4].

### Traitement médical par anti-TNF

Dans plusieurs essais contrôlés, une réponse objective rapide (entre la deuxième et la quatrième semaine) est observée chez près de 60 % des malades, et environ la moitié des répondeurs le restent à un an [3, 6, 7]. Dans la pratique d'un centre de référence prenant en charge des malades non sélectionnés, près de 90 % des patients répondent initialement au traitement, et à 5 ans 2/3 des répondeurs initiaux restent en réponse, au prix d'une optimisation du traitement (dose augmentée et/ou intervalles diminués) chez la moitié d'entre eux [8]. À un an, une cicatrisation muqueuse définie par une absence d'ulcérations est obtenue chez 20-30 % des patients ayant initialement des lésions ulcérées [8, 9]. Enfin, le traitement régulier par anti-TNF réduit le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie [6, 7].

Le taux d'échecs cumulés est d'environ 10 % par an, soit du fait d'un échappement ou de la survenue d'effets indésirables. De plus, chez des malades ayant bien répondu au traitement initialement, la nécessité d'une chirurgie dans les 5 ans qui suivent l'instauration du traitement est de l'ordre de 18-20 % [8].

En cas d'iléite réfractaire, la question qui se pose est de savoir si un traitement combiné (anti-TNF et immunosuppresseurs) permet d'améliorer les résultats ? L'essai SONIC ne permet pas de répondre à cette question dans la

mesure où les malades inclus n'étaient pas en échec des immunosuppresseurs. Une deuxième étude utilisant la méthode des trimestres chez des malades ayant une MICI traitées par Infliximab (très majoritairement des maladies de Crohn, en échec d'immunosuppresseurs) a montré un bénéfice du traitement combiné sur l'activité de la maladie [10]. Cette étude a été en partie confirmée récemment par une 3<sup>e</sup> étude non encore publiée (Reenaers *et al.*, UEGW 2012) utilisant une méthodologie similaire qui montrait un intérêt du traitement combiné uniquement dans les 6 premiers mois de traitement anti-TNF par Adalimumab.

Les effets secondaires des anti-TNF sont dominés par le risque d'infections sévères. Récemment, le registre TREAT incluant 6 273 malades suivis en moyenne pendant 5,2 ans montrait qu'un traitement par Infliximab était un facteur de risque indépendant de survenue de survenue d'infection sévère (2,04/100 patients-année, avec un HR = 1,43, 95 % CI = 1,11, 1,84; P = 0,006) mais n'était pas responsable d'une surmortalité [11]. En revanche, il n'y a pas de sur-risque détecté de cancer avec les anti-TNF [11] qui doivent être utilisés prudemment chez les malades ayant un antécédent de cancer [4].

### Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical permet d'obtenir en cas d'iléite réfractaire une réponse dans 100 % des cas, en « blanchissant » la maladie. La mortalité opératoire est quasi nulle, la morbidité de l'ordre de 10-17 % [12, 13] et le risque d'une stomie transitoire de l'ordre de 5-9 % [12, 13]. À long terme, le risque de récurrence après chirurgie est de l'ordre de 33 % à 5 ans et de 44 % à 10 ans [14]. Les principaux facteurs de risque sont le tabac, un antécédent de résection, une maladie perforante et des manifestations ano-périnéales [4, 14]. Le risque d'une nouvelle chirurgie est de l'ordre de 29 à 37 % à 10 ans [15, 16]. Enfin, la rémission clinique sans aucun traitement immu-

nosuppresseur ou anti-TNF est observé chez 2/3 des malades à 5 ans et chez la moitié des malades à 10 ans [15].

La récurrence endoscopique est beaucoup plus fréquente (75 % à 1 an, 90 % à 10 ans) et sa sévérité (score de Rutgeerts) est prédictive de la récurrence clinique.

Les avantages du traitement chirurgical sont l'obtention d'une rémission à long terme sans traitement avec une excellente qualité de vie chez la majorité des malades et l'absence de toxicité liée au traitement et en particulier l'absence de risque infectieux ou tumoral. Les inconvénients sont la morbidité opératoire et le risque de stomie transitoire de l'ordre de 5-9 % [12].

Le traitement médical préventif post-opératoire est en plein bouleversement et les premiers résultats rapportés concernant l'administration en post-opératoire des anti-TNF sont excellents et encourageants. En prophylaxie primaire chez les MC à haut risque de récurrence, les anti-TNF abaissent la récurrence endoscopique ( $\geq i2$ ) à 10 % à 6-12 mois [17, et POCER De Cruz P, ECCO 2012].

En prophylaxie secondaire chez les patients ayant une récurrence endoscopique ( $\geq i2$ ), les anti-TNF obtiennent 50 % de cicatrisation partielle ( $< i2$ ) [18, et E. Boueyre, JFHOD 2012].

**En pratique**, comment choisir entre ces 2 attitudes ? Un essai contrôlé hollandais [2] comparant ces deux attitudes chez des malades ayant une iléite réfractaire avait été construit pour répondre à cette question mais a été arrêté récemment faute d'inclusion. Classiquement en cas d'atteinte un peu étendue de 30-40 cm chez un malade à haut risque de récurrence après chirurgie, le traitement médical semble être la meilleure option. En revanche, en cas d'atteinte courte de moins de 20 cm chez un malade jeune non fumeur à faible risque de récurrence, la chirurgie semble être la meilleure option. Mais l'effet « booster » du blanchiment chirurgical sur le traitement anti-TNF en prévention primaire lui redonne de l'attractivité chez les

patients à haut risque. Dans tous les cas, le choix entre ces deux options thérapeutiques devra être discuté au cas par cas en réunion pluridisciplinaire.

## Références

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010;4:7-27.
2. Eshuis EJ, Bemelman WA, van Bodegraven AA, et al. Laparoscopic ileocolic resection *versus* infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial (LIR!C-trial). *BMC Surg* 2008;8:15.
3. Lémann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.
4. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010;4:28-62.
5. Zerbib P, Koriche D, Truant S, et al. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:459-65.
6. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
8. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-8.
9. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
10. Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363-8.
11. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1051-63.
12. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, et al. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum* 2009;52:205-10.
13. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:576-85.
14. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Ann Surg* 2000;231:38-45.
15. Boualit M, Salleron J, Turck D, et al. Long-term outcome after first intestinal resection in pediatric-onset Crohn's disease: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2012 May 9. [Epub ahead of print]
16. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating *versus* nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:196-205.
17. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-50.
18. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1460-6.

## Les 5 points forts

- 1 Une iléite réfractaire peut être définie par une atteinte de moins de 30 cm résistante aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs.
- 2 Avant de conclure à l'échec du traitement par immunosuppresseurs, il faut s'assurer que le traitement a été pris régulièrement, à une posologie adaptée, pendant au moins 3 mois.
- 3 Dans les conditions de pratique quotidienne, en cas de MC réfractaire, près de 90 % répondent au traitement anti-TNF et 2/3 restent répondeurs à 5 ans après optimisation chez la moitié d'entre eux.
- 4 En cas d'iléite réfractaire, le traitement chirurgical permet d'obtenir une rémission complète sans traitement chez plus de la moitié des malades à 10 ans.
- 5 En cas d'iléite réfractaire, le choix entre un traitement médical par anti-TNF ou un traitement chirurgical doit être discuté au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.